

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

26 novembre 2008

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par arrêté du 8 juillet 2003 (JO du 23 juillet 2003)

EBIXA 10 mg, comprimés pelliculés
B/56 (code CIP : 359 553-1)

EBIXA 10 mg/g, solution buvable
Flacon de 50 g (code CIP : 359 556-0)

Laboratoires LUNDBECK SAS

Mémantine

Liste I

Médicaments soumis à prescription médicale restreinte :
- prescription initiale annuelle réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie.
- médicament soumis à une surveillance particulière pendant le traitement

Date de l'AMM (procédure européenne centralisée) : 15 mai 2002.
Date de l'extension d'indication : 15 novembre 2005 pour le traitement des patients ayant une forme modérée de la maladie d'Alzheimer.

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux

Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Mémantine chlorhydrate

1.2. Indications

« Traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer ».

1.3. Posologie

Le traitement doit être débuté et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient.
EBIXA doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas.

Chez l'adulte, la dose maximale est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour.

Chez les personnes âgées : sur la base des études cliniques, la dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (deux comprimés une fois par jour), comme décrit ci-dessus.

EBIXA ne doit pas être utilisé chez l'enfant de moins de 18 ans en raison d'un manque de données concernant la sécurité et l'efficacité.

<u>Situations particulières</u>
- Insuffisance rénale : « chez les patients ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 50 et 80 ml/min), aucune adaptation posologique n'est requise. Chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine comprise entre 5 et 29 ml/min), la dose quotidienne doit être de 10 mg ».

- Insuffisance hépatique : « Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère à modérée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. Aucune donnée concernant l'utilisation de la mémantine chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère n'est disponible. L'administration d'Ebixa n'est pas recommandée chez ce type de patients ».

2. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 4 décembre 2002

Avis pour demande d'inscription dans l'indication "traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer".

SMR : *« Le rapport efficacité / effets indésirables de cette spécialité est modeste. Le niveau de service médical rendu par EBIXA est important ». Avis favorable à l'inscription.*

ASMR : « *Dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer, EBIXA (mémantine) apporte une ASMR importante (niveau II) dans la prise en charge du patient. Les données prises en compte pour l'attribution de cette ASMR sont limitées, notamment des effectifs et une durée d'étude faibles. Les conséquences sur la prise en charge et l'absence d'alternative ont contribué à l'attribution de cette ASMR. Dans les formes modérément sévères, EBIXA (mémantine) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (niveau V) par rapport aux spécialités de référence en l'absence d'étude comparative* ».

Avis du 20 juin 2007

Avis rendu dans le cadre de la réévaluation du SMR et de l'ASMR dans le traitement des formes modérément sévères à sévères

Réévaluation du SMR : *« En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de transparence considère que le service médical rendu par les spécialités EBIXA dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer reste important ».*

Réévaluation de l'ASMR : *« La tacrine (COGNEX) n'étant plus commercialisée et sachant qu'elle a constitué en 1998 la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil (ARICEPT) puis à la rivastigmine (EXELON), la Commission considère en 2007 que la définition de l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.*
La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques.
Compte tenu de ces données, l'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer est mineure (ASMR de niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie ».

Avis du 20 juin 2007

Avis rendu dans l'extension d'indication chez les patients atteints d'une forme modérée de la maladie d'Alzheimer.

SMR : *« En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte-tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par EBIXA dans son extension d'indication est important »*.

ASMR : *« L'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades modérés est mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale des patients ».*

3. MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC (2008)

N : Système nerveux
N06 : Psychoanaleptiques
N06D : Médicaments contre la démence
N06DX: Autres anti-démentiels
N06DX01 Mémantine

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

- Dans les formes modérées à sévères de la maladie : néant.

La mémantine (EBIXA) est un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate ce qui la distingue par son mécanisme d'action des médicaments à effet anti-cholinestérasique.

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (médicaments « anti-cholinestérasiques ») indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans les formes légères à modérément sévères : donépézil (ARICEPT) ; galantamine (REMINYL et REMINYL LP) et rivastigmine (EXELON).

- dans les formes sévères de la maladie : néant.

4. ACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

4.1. Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucun nouvel essai clinique depuis le dernier avis rendu par la Commission, le 20 juin 2007.

Une méta-analyse récente (2008)[1] a confirmé que l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) ou de la mémantine a été statistiquement significatif par rapport au placebo dans le traitement de patients ayant une maladie d'Alzheimer mais que la taille de l'effet clinique sur la cognition ou l'état global du patient a été marginale.

4.2. Effets indésirables

Les données du rapport périodique de pharmacovigilance international (PSUR) couvrant la période du 16 septembre 2006 au 15 septembre 2007 portent sur une exposition à la mémantine estimée à 790 656 patient-années. L'exposition totale cumulative à la mémantine, basée sur les données de vente et les essais cliniques depuis le 15 mai 2002, est estimée par le laboratoire à 2 398 478 patient-années.

Le profil de tolérance d'EBIXA reste comparable à celui décrit dans le Résumé des Caractéristiques du produit. Ce médicament est généralement bien toléré.

4.3. Données sur l'utilisation du médicament

Les données d'utilisation présentées par le laboratoire font appel principalement[2] aux résultats de l'étude post-inscription menée par l'Inserm à la demande de la Direction Générale de la Santé et conformément à la convention signée avec le CEPS le 21 mai 2003. Cette étude vise à décrire l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante (le protocole de cette étude a été validé par la DGS).

Le libellé de la demande d'étude était le suivant :
« Le laboratoire s'engage à mener une étude d'épidémiologie clinique, sur le long terme, des patients traités par Ebixa. Cette étude devra permettre :
- de décrire les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie) ;
- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions), et la stratégie thérapeutique ;
- de décrire l'utilisation de soins et services de santé (notamment, suivi de l'institutionnalisation) ;
- d'évaluer l'impact de ce médicament sur la santé de la population traitée en termes de morbi-mortalité évitable ou évitée, et/ou de charge de l'aidant, avec un suivi de la tolérance à long terme et une recherche d'un éventuel échappement au traitement ;
Les patients seront identifiés à partir de la base de données CNAMTS ».

---

1 Parminder Raina et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine fort treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2008;148:379-397.

2 Par ailleurs, deux autres études ont été incluses dans le dossier de renouvellement d'inscription du laboratoire (étude de l'arrêt de traitement par mémantine et consommation de psychotropes en institution et étude du Régime Social des Indépendants (RSI) sur l'utilisation des anti-Alzheimer). Ces études sont résumées dans l'annexe.

Cette étude est fondée sur l'analyse des données CNAM-TS concernant un échantillon national au 1/7ème (N=5 283) de personnes ayant eu au moins une prescription de mémantine entre août 2003 (date de la mise sur le marché de ce médicament) et mars 2005. Elle a été complétée par deux sous-études réalisées à partir du même échantillon : une étude auprès de 253 neurologues sur les caractéristiques des patients à la mise sous mémantine et une étude sur le suivi prolongé (3.4 ans en moyenne après le début du traitement) d'une cohorte de 1011 patients afin de décrire l'évolution des patients traités ainsi que la charge des aidants.

Les consultations médicales ont été repérées à partir de deux sources différentes : fichier des prestations et fichier des remboursements des médicaments.

Les principaux résultats de cette étude sont les suivants (résultats complets en annexe) :

- L'étude principale a porté sur 5 283 patients, âgés en moyenne de 80.6 ans et dont 69.4% étaient des femmes.
- Parmi ces patients, 3 307 (62.6%) avaient eu au moins une fois un remboursement d'IAChE entre l'inclusion dans l'étude et la première prescription de mémantine. Au moment de la mise sous mémantine, 56% étaient encore sous IACh et, pour la grande majorité d'entre eux (75%), le traitement par IAChE n'a pas été interrompu. On ne connaît pas la durée de prescription de cette association. Au total, la mémantine a été prescrite seule chez 46.7% des patients et associée à un IAChE dans 53.3% des cas.
- Au moment de la mise sous mémantine, 32.6% des patients avaient un Mini-Mental State Examination (MMSE) supérieur à 15, 66%, un MMSE compris entre 3 et 15 (correspondant aux formes modérément sévères à sévères), et 1.7%, un MMSE inférieur à 3.
- Avant la mise sous mémantine, la consommation de psychotropes avait augmenté progressivement au cours du temps (de 48.5% à près de 60%), avec un pic de prescription de psychotropes (de près de 68%) lors de la mise sous mémantine. Par la suite, le niveau de consommation est resté relativement stable, à un peu plus de 60%, mais sans redescendre au niveau de co-prescription avant la mise sous mémantine. Les données disponibles ne permettent pas de savoir si l'évolution de la consommation de psychotropes avant et après la mise sous traitement antidémentiel est liée à la prise de la mémantine.
- Le taux cumulé d'arrêt de traitement de la démence est d'environ 13% à 3 mois, 19% à 6 mois, 30% à 12 mois et 38% à 18 mois. Le taux d'arrêt de traitement a été plus élevé chez les patients les plus âgés et chez les patients recevant la mémantine seule.
- La fréquence et la durée des hospitalisations (dont l'étiologie n'est pas connue) ont été statistiquement plus élevées après mise sous mémantine qu'avant. Cette tendance a été observée dans la plupart des services d'hospitalisation, à l'exception de la neurologie et de la psychiatrie.
- Les consultations médicales repérées à partir de deux sources différentes, sont soumises chacune à des biais. Les estimations sont sensiblement différentes selon la source: dans le fichier des prestations, le nombre moyen de consultations est de 0,65 avant mémantine et de 0,59 après et, dans le fichier des remboursements, il est de 1,06 avant mémantine et de 1,17 après. En ce qui concerne plus spécifiquement les consultations de neurologie et/ou psychiatrie, les deux sources montrent un nombre mensuel de consultations moins élevé après mise sous mémantine qu'avant mais cette variation est modeste (- 0.03 consultation / mois).

4.4 . Conclusion

Le laboratoire n'a fourni aucun nouvel essai clinique.

Toutefois, les données d'utilisation déposées par le laboratoire ont permis de décrire les conditions d'utilisation de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer. A noter que 53,3% des patients ont reçu une association mémantine + inhibiteur de l'acétylcholinestérase alors que l'intérêt de cette association n'est pas établie.
De plus, les données parcellaires sur l'état clinique des patients et sur l'institutionnalisation ne permettent pas de conclure sur l'efficacité d'Ebixa en conditions réelles d'utilisation.

La question d'un possible impact de la prescription de la mémantine sur celle des psychotropes a été discutée : cette étude a montré qu'une forte proportion de patients était co-traitée par des psychotropes ; le taux de co-prescriptions, notamment des neuroleptiques, après mise sous mémantine n'a pas baissé mais s'est stabilisé à un niveau élevé, sans redescendre au niveau observé juste avant la mise sous mémantine.
On notera que cette stabilisation a été observée pour toutes les classes de psychotropes (anxiolytique, antidépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques), ce qui pose la question de la spécificité de cet effet.
Par ailleurs, du fait notamment de l'absence de données sur la consommation des psychotropes chez les patients traités par les autres traitements de la maladie d'Alzheimer (données initialement prévues dans le protocole, mais finalement supprimées du fait de la charge de travail qui en découlait pour l'extraction des données), cette étude ne permet pas d'examiner si l'évolution de la consommation de psychotropes avant et après la mise sous traitement antidémentiel est spécifique de la mémantine.

5. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

5.1. Réévaluation du service médical rendu

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurologique dégénérative du système nerveux central, sévère et invalidante, dont les répercussions familiales et sociales sont considérables. La maladie d'Alzheimer est la cause principale des syndromes démentiels dont elle représente les 2/3 des cas. L'évolution de la maladie est le plus souvent progressive, avec aggravation des troubles cognitifs, de la dépendance (perte d'autonomie du patient) vis à vis des actes de la vie et des troubles du comportement de moins en moins supportables pour les familles (fugue, délire, hallucinations). Dans les autres formes de démence, l'évolution est en général moins longue, moins insidieuse, moins chronique. L'autonomie du patient est graduellement réduite selon le stade d'évolution de la maladie. Lorsque la perte d'autonomie devient complète, elle nécessite l'entrée en établissement spécialisé.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses à Ebixa dans les formes modérées à modérément sévères : les médicaments anticholinestérasiques (donépézil, galantamine et rivastigmine). Il n'existe pas d'alternative médicamenteuse dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer.

La prescription de psychotropes (antipsychotique, antidépresseur notamment) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients.
La prescription des médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Elle ne la résume pas. D'autres types d'interventions, non médicamenteuses, pourraient être utiles aux patients (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie, …). Leur objectif serait de stimuler les capacités restantes du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie. Leur validation scientifique est à l'étude. La prise en charge des patients nécessite une coordination avec les acteurs sociaux.
Soixante pour cent (60%) des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Le rôle des « aidants familiaux » est essentiel dans la prise en charge des malades : ils contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et au maintien dans leur cadre de vie habituel.

Intérêt de santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par la maladie d'Alzheimer est majeur compte tenu :

- d'une prévalence et d'une incidence élevées, qui de surcroît sont en augmentation ;
- de l'impact de cette maladie sur la perte d'autonomie et sur la mortalité ;
- de son retentissement physique, psychologique et financier sur les proches des patients.

Il reste majeur, dans la sous-population des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie.

L'amélioration de la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (loi de santé publique, plan maladie d'Alzheimer 2004-2007).

Les résultats de l'étude post-inscription ne confirment pas l'existence d'un impact d'EBIXA sur la morbi-mortalité (cognition) et la qualité de vie des patients, notamment sur le retentissement sur les activités quotidiennes.

De plus, ces données sont insuffisantes pour conclure à un impact favorable de EBIXA sur :

- la fréquence des hospitalisations,
- la fréquence du recours aux psychotropes,
- le retard de l'entrée en institution,

- le fardeau de l'aidant.

Par ailleurs, il n'est toujours pas possible de repérer les patients répondeurs à ce traitement.

En conséquence, l'intérêt de santé publique rendu par EBIXA dans ces formes de maladie d'Alzheimer n'est pas démontré.

La mémantine agit sur les symptômes de la maladie. Elle n'a pas d'effet établi sur la progression de la maladie. Le rapport efficacité/effets indésirables de la mémantine est modeste. EBIXA peut être prescrite en 1ère ou en 2ème intention.

En conclusion, malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer, compte-tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par EBIXA est important.

5.2. Actualisation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR)

6.3.1. **Rappel des conclusions de l'avis de la Commission du 20 juin 2007**

- « L'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement de la maladie d'Alzheimer au stade modéré est mineure (ASMR de niveau IV) dans la prise en charge globale des patients »
- « La tacrine (COGNEX) n'étant plus commercialisée et sachant qu'elle a constitué en 1998 la référence pour l'attribution d'une ASMR au donépézil (ARICEPT) puis à la rivastigmine (EXELON), la Commission considère en 2007 que la définition de l'apport des médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ne peut se concevoir que dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie.

La Commission considère que les données cliniques disponibles et l'expérience en vie réelle de ces médicaments depuis leur commercialisation ne permettent pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance. Les « ASMR » rendues par les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et réévalués, doivent donc être considérées comme identiques.

Compte tenu de ces données, l'amélioration du service médical rendu par EBIXA dans le traitement des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer est mineure (ASMR de niveau IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie ».

6.3.2. **Réévaluation de l'ASMR**

La Commission ne modifie pas son appréciation de l'ASMR.

5.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Les médicaments actuels (donépézil : ARICEPT) ; (galantamine : REMINYL) ; (rivastigmine : EXELON) ; (mémantine : EBIXA) ont une place dans la prise en charge des patients.

Ils participent comme outil thérapeutique à l'élaboration et à la mise en œuvre d'une prise en charge globale du patient.

Ces médicaments ont montré un effet symptomatique sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs de la maladie d'Alzheimer à court terme (6 mois dans la majorité des études). Leur capacité à ralentir la progression de la maladie n'a pas été établie.

Leur capacité à réduire ou à limiter la prescription des psychotropes, notamment des neuroleptiques n'est pas établie.
Dans les études cliniques, environ un tiers des patients tire un bénéfice du traitement par un IAChE ou par la mémantine. Mais ces patients ne sont pas repérables et la définition de la réponse n'est pas consensuelle.

Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies thérapeutiques médicamenteuses et l'utilisation des médicaments est aujourd'hui largement empirique :
- dans les formes légères, modérées et modérément sévères de la maladie, une monothérapie par un IAChE (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagée en 1ère intention. En cas d'intolérance à l'un des IAChEs, le remplacement par un autre IAChE peut être proposé.
Dans les formes modérées et modérément sévères, la mémantine peut représenter une alternative aux IAChEs chez certains patients. Au stade modéré de la maladie, son efficacité est moins bien établie que celle des IAChEs et sa place est discutée par les experts. Selon plusieurs rapports d'évaluation technologique récents (rapport du SIGN de 2006 (2) ; rapport du NICE, technology appraisal guidance 19, 2006 (3)), l'utilisation de la mémantine n'est pas préconisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

- dans les formes sévères de la maladie, seule la mémantine/EBIXA est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un IAChE bien tolérée est souhaitable.

Selon les recommandations professionnelles de la HAS (mars 2008), « une bithérapie (inhibiteur de cholinestérase et mémantine) a été comparée à une monothérapie par inhibiteur de cholinestérase dans 2 essais aux résultats contradictoires. En l'état actuel des données, il n'y a pas d'arguments pour recommander une bithérapie ».
« Il n'y a pas de preuves pour recommander l'utilisation des médicaments suivants dans le traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer : les antioxydants dont la vitamine E, la sélégiline, les extraits de ginkgo biloba, les nootropes, les anti-inflammatoires, les hormones (dont la DHEA et les oestrogènes), les hypocholestérolémiants (dont les statines) et les omégas 3 ».

La question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à discuter en cas d'intolérance aux médicaments ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'Alzheimer. Les modalités d'arrêt ne font pas l'objet d'un consensus entre les experts.

Notes
- Rapport du SIGN, 2006
Le Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN : Management of patients with dementia - 86). A national clinical guideline) a récemment considéré que les études cliniques contrôlées et randomisées examinées entre 1997 et 2004 ne permettaient pas de justifier et donc de recommander l'utilisation de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades modérés (« moderate ») à sévère (« severe »), du fait d'un effet sur les symptômes cognitifs et sur le retentissement sur les activités de la vie quotidienne qualifiée de faible (« small »), cliniquement non pertinent et incertains, ou insuffisants (symptômes associés).

- Rapport du NICE, technology appraisal guidance 19, 2006
Selon un rapport récent (novembre 2006) d'évaluation technologique à caractère médico-économique réalisée par le National Institute for Clinical Excellence (NICE) sur la prise en charge de la maladie d'Alzheimer par les anticholinestérasiques et par la mémantine, l'utilisation de la mémantine chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade modérément sévère (« moderately severe », MMSE < 14) à sévère (« severe », MMSE < 10) ne se justifie pas en dehors de protocole de recherche. Le NICE a considéré notamment que les données cliniques étaient insuffisantes actuellement pour déterminer l'efficacité clinique (« the clinical effectiveness ») de la mémantine chez ces patients.

5.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

5.4.1 Conditionnement : adapté aux conditions de prescription.

5.4.2 Taux de remboursement : 65%

ANNEXE

**AVIS DU GROUPE IMPACT DE SANTE PUBLIQUE
SUR LES RESULTATS DEFINITIFS
DE L'ETUDE POST-INSCRIPTION EBIXA®**

PROTOCOLE :	Rapport final de l'étude sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante
VERSION :	Rapport définitif du 28 décembre 2007 (reçu le 11/09/08)
SPECIALITE :	Ebixa®
LABORATOIRE :	Lundbeck
DATE AVIS :	30/10/2008

Résultats définitifs de l'étude post-inscription sur l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante – Annick Alpérovitch, Inserm (Décembre 2007)[3]

La mémantine est inscrite depuis juillet 2003 sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.
Les données d'utilisation présentées par le laboratoire font appel principalement aux résultats de l'analyse finale de l'étude post-inscription menée par Annick Alpérovitch (INSERM), à la demande de la Direction Générale de la Santé et conformément à la convention signée avec le CEPS le 21 mai 2003, visant à décrire l'utilisation de la mémantine en pratique médicale courante (le protocole de cette étude a été validé par la DGS).

Le libellé de la demande d'étude était le suivant :
« Le laboratoire s'engage à mener une étude d'épidémiologie clinique, sur le long terme, des patients traités par Ebixa. Cette étude devra permettre :
- de décrire les patients les patients traités (données socio-démographiques, antécédents, histoire de la maladie) ;
- de décrire les modalités de prescription (indication, posologie, co-prescriptions), et la stratégie thérapeutique ;
- de décrire l'utilisation de soins et services de santé (notamment, suivi de l'institutionnalisation) ;
- d'évaluer l'impact de ce médicament sur la santé de la population traitée en termes de morbi-mortalité évitable ou évitée, et/ou de charge de l'aidant, avec un suivi de la tolérance à long terme et une recherche d'un éventuel échappement au traitement ;
Les patients seront identifiés à partir de la base de données CNAMTS ».

L'étude est basée sur l'analyse des données CNAM-TS concernant un échantillon national au 1/7ème (N=5 283) de personnes ayant eu au moins une prescription de mémantine entre août 2003 (date de la mise sur le marché de ce médicament) et mars 2005, et ayant un suivi moyen de 13.3 mois avant la mise sous mémantine et de 10.4 mois après. Elle fournit des données rétrospectives sur les deux ans précédant la date d'interrogation de la base de la CNAM-TS.

---

3 Les résultats présentés sont ceux issus du rapport de l'INSERM, ainsi que ceux tirés de l'article « Evaluation of the Impact of Memantine Treatment Initiation on Psychotropics Use : A Study from the French National Health Care Database », publié dans la revue Neuro Epidemiology 2008 ;31 :193-200.

Cette étude a été complétée par deux sous-études réalisées à partir du même échantillon : une étude auprès de 253 neurologues sur les caractéristiques des patients à la mise sous mémantine et une étude sur le suivi prolongé (3.4 ans en moyenne après le début du traitement) d'une cohorte de 1 011 patients afin de décrire l'évolution des patients traités ainsi que la charge des aidants.

1. Principaux commentaires méthodologiques :

- Les critères d'identification des patients étaient bien définis (patients affiliés à la CNAM-TS ayant eu au moins un remboursement de mémantine entre août 2003 et mars 2005) et les analyses statistiques sont bien décrites et sont pertinentes pour répondre aux objectifs affichés de l'étude.

Cependant, les commentaires suivants peuvent être faits :

- Cette étude a permis de décrire les patients traités (consommation de médicaments et de soins), en revanche, le stade de la maladie n'est pas renseigné.

- Concernant la co-prescription de psychotropes :

  - l'absence de données (données initialement prévues dans le protocole, mais finalement supprimées du fait de la charge de travail qui en découlait pour l'extraction des données) sur la consommation des psychotropes chez les patients traités par les autres traitements de la maladie d'Alzheimer est préjudiciable et ne permet pas de valider la spécificité de la mémantine sur la co-prescription de psychotropes.
  - par ailleurs, même si les différences de pentes sont significatives au plan statistique, les tailles d'effets restent modestes puisque la fréquence des co-prescriptions de psychotropes notamment celles de neuroleptiques sont seulement stabilisées restant à un niveau relativement élevé (en moyenne autour de 15% pour les neuroleptiques).
  - enfin, les données disponibles ne permettent pas de tenir compte du rôle d'autres facteurs qui auraient pu participer à ce ralentissement.

- L'utilisation de la cohorte Paquid en tant que référence pour l'étude de la mortalité aurait mérité d'être mieux explicitée. La cohorte CNAM-TS étant par définition une cohorte de patients traités par mémantine, il aurait été utile de préciser les critères de sélection des sujets de la cohorte Paquid.

- Les données disponibles dans la base ne permettent pas de distinguer parmi les 21,5% de prescriptions faites par les généralistes celles qui proviennent de médecins ayant une capacité de gériatrie.

- L'interprétation des résultats sur l'observance et la durée de traitement est difficile en l'absence de recueil systématique de données cliniques.

- Concernant l'étude chez les neurologues, il aurait pu être intéressant de prévoir dans l'échantillon de prescripteurs contactés pour documenter les données cliniques ayant prévalu à la prescription l'inclusion de médecins généralistes.

- Concernant l'étude sur les aidants, les critères de sélection des aidants parmi les patients de la cohorte ne sont pas précisés. Etant donné les faiblesses de l'échantillon considéré, les résultats de cette étude doivent être considérés avec précaution.

2. Principaux résultats :

Caractéristiques générales
L'étude principale porte sur 5283 patients, âgés en moyenne de 80.6 ans et dont 69.4% sont des femmes. Le nombre de personnes-années d'observation après la première prescription de mémantine est de 4 579.
En moyenne, le suivi correspondant à la période avant la mise sous mémantine est de 13.3 mois et celui après la mise sous mémantine est de 10.4 mois.
Pendant la période de suivi, 229 sujets ont été considérés comme perdus de vue (4.3%), c'est à dire n'ayant plus eu aucune consommation médicale (médicaments, examens complémentaires ou hospitalisation) et dont le décès n'est pas enregistré dans la base.
En dehors des deux premiers mois après l'obtention de l'AMM, la répartition des inclusions a été homogène au cours de la première année suivant l'AMM (autour de 250 par mois).
Les neurologues libéraux sont les médecins ayant prescrit le premier traitement par mémantine pour 39.5% des patients, les médecins hospitaliers pour 35.4%, les généralistes libéraux pour 21.5% et les psychiatres et les neuropsychiatres pour un peu moins de 4%.

Prescription d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IAChE)
Parmi les 5283 patients, 3307 (62.6%) avaient eu au moins une fois un remboursement d'IAChE entre l'inclusion dans l'étude et la première prescription de mémantine. Au moment de la mise sous mémantine, 56% étaient encore sous IACh et, pour la grande majorité d'entre eux (75%), le traitement par IAChE n'a pas été interrompu. On ne connaît pas la durée de prescription de cette association. Au total, la mémantine a été prescrite seule pour 46.7% des patients et associée à un IACh dans 53.3% des cas.

Evolution du traitement de la maladie d'Alzheimer après mise sous mémantine
Sur l'ensemble des 5283 patients inclus, on dispose pour 3258 d'entre eux (61.7%) d'un recul d'au moins 6 mois (recul moyen de 13.6 mois) permettant une analyse longitudinale de la proportion d'arrêts de traitement.
Un nombre croissant de sujets arrête tout traitement de la démence au cours du temps : environ 13% à 3 mois, 19% à 6 mois, 30% à 12 mois et 38% à 18 mois. Le taux d'arrêt de traitement est plus élevé chez les patients les plus âgés et chez les patients recevant la mémantine seule.

Hospitalisations
Pour l'analyse du nombre d'hospitalisations (dont la cause n'est pas renseignée dans la base), ont été exclus les 6 derniers mois d'observation (correspondant au délai moyen entre une hospitalisation et son enregistrement dans la base.
Le nombre moyen d'hospitalisations (tous services confondus) est de 1.06 par patient-année entre l'inclusion et la mise sous mémantine et de 1.13 après la mise sous traitement. Le nombre moyen de jours d'hospitalisation passe de 0.94 jour par mois de suivi à 1.22 après la mise sous traitement. La fréquence et la durée des hospitalisations sont donc statistiquement plus élevées après la mise sous mémantine qu'avant l'initiation du traitement. Cette tendance est observée pour la plupart des services d'hospitalisation, à l'exception de la neurologie et de la psychiatrie.
Ces données brutes sont confirmées par l'analyse utilisant le modèle de Cox. Après ajustement sur l'âge et le sexe, le risque d'hospitalisation est significativement plus élevé après la mise sous mémantine qu'avant l'initiation du traitement (RR = 1.26, $p<0.001$).

Consultations médicales
Deux sources différentes permettent de repérer les consultations médicales : le fichier des prestations et le fichier des remboursements des médicaments. Chacune de ces sources est soumise à des biais. Aussi, les résultats concernant les consultations doivent être regardés avec prudence.

Ces deux sources fournissent des estimations sensiblement différentes : dans le fichier des prestations, le nombre moyen de consultations est de 0.65 avant mémantine et de 0.59 après mémantine et, dans le fichier des remboursements, il est de 1.06 avant mémantine et de 1.17 après mémantine.
En ce qui concerne les consultations de neurologie et/ou psychiatrie, les deux sources montrent un nombre mensuel de consultations moins élevé après la mise sous mémantine qu'avant, mais la variation du nombre moyen est modeste (- 0.03 consultation / mois).

Taux global de mortalité
Sur les 5283 patients, 574 (11.3%) sont décédés au cours du suivi.
Le taux global de mortalité des sujets sous mémantine a été de 12.5% par an (taux, comme attendu, nettement supérieur à celui de la population française de la même classe d'âge, mais en revanche comparable à la mortalité des patients atteints de maladie d'Alzheimer de la cohorte Paquid).
La différence est plus marquée chez les sujets de moins de 75 ans où la mortalité sous mémantine est 3 fois supérieure à celle de la population française (elle n'est que 1.4 fois supérieure chez les sujets de plus de 85 ans).

Prescription de Psychotropes
L'analyse de l'évolution des co-prescriptions de psychotropes selon deux périodes (par comparaison des pentes des deux courbes de données non-indépendantes, avant et après mise sous mémantine) montre qu'avant la mise sous mémantine, la consommation de psychotropes augmente progressivement au cours du temps (de 48.5% aux environs de 60%), puis un pic de prescription de psychotropes (autour de 68%) coïncide avec la mise sous mémantine, et, par la suite, le niveau de consommation reste relativement stable à un peu plus de 60%. Les tests comparant ces deux pentes sont tous significatifs (que le pic de consommation précédant la mise sous mémantine soit inclus ou non dans l'analyse).

Les données disponibles ne permettent pas toutefois d'examiner si l'évolution de la consommation de psychotropes avant et après la mise sous traitement antidémentiel est spécifique de la mémantine.

Dans l'article publié dans la revue Neuro Epidemiology, l'analyse de la prescription de psychotropes est basée à partir du même échantillon CNAM-TS que l'étude observationnelle. Cependant, pour cette analyse, n'ont été pris en compte que 4600 patients (et non pas les 5283 patients de l'échantillon complet), 683 patients ayant été exclus de l'analyse du fait d'un suivi post-mémantine trop court (inférieur à 3 mois).
Selon les auteurs, il y a eu une augmentation régulière (de 39 à 50%) du pourcentage de patients traités par des psychotropes avant la mise sous mémantine Cette augmentation a été stoppée après la mise sous mémantine et la proportion de patients sous psychotropes est restée stable autour de 53% jusqu'à la fin du suivi, mais sans jamais redescendre au niveau de co-prescription atteint juste avant la mise sous mémantine. Les tendances avant et après mémantine présentaient une différence statistiquement significative ($p<0.001$). Cette tendance est observée quelle que soit la classe de psychotropes considérée (neuroleptiques, anxiolytiques, antidépresseurs et hypnotiques).
Une des limites de cette étude, soulignée par les auteurs, est l'absence d'évaluation clinique des patients atteints de démence. Les psychotropes sont prescrits dans les troubles psychiatriques ou du comportement. Aussi, les changements dans l'utilisation des psychotropes ne sont que des critères indirects de modification de la fréquence ou de la sévérité de cette pathologie. Les résultats doivent donc être considérés avec précaution. Et même si les tendances avant et après mise sous mémantine sont différentes, il doit être souligné qu'il y a eu une augmentation de la proportion de patients utilisant des psychotropes en même temps que la prescription de mémantine.

Etude « Neurologues »

Sur les 501 neurologues interrogés, 253 (50%) ont fourni des informations cliniques sur leur patients.
Le plus souvent (86%), les patients vivaient à domicile (avec leur conjoint dans 60% des cas) lors de la première prescription de mémantine et 14% des patients étaient en institution.
Pour 90% des patients, le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été confirmé par le neurologue (dans 10% des cas, il s'agissait d'un autre type de démence).
En moyenne, les troubles cognitifs évoluaient depuis 3.5 ans et le diagnostic de démence était établi depuis 1.8 ans.

Au moment de la mise sous mémantine, 66% des patients avaient un MMSE compris entre 3 et 15 (correspondant aux formes modérément sévères à sévères), 32.6% un MMSE supérieur à 15 et 1.7% un MMSE inférieur à 3.
Le MMSE avait baissé en moyenne de 1.8 points en 10 mois.

Aucun patient n'était autonome pour les 4 items de l'échelle IADL et 37% des patients étaient encore autonomes pour toutes les activités de l'échelle ADL.
Un IAChE était co-prescrit avec la mémantine dans 67% des cas et un médicament psychotrope était souvent associé au traitement antidémentiel : antidépresseur (27%), neuroleptique (13%), hypnotique (10%).
Les patients traités par mémantine ont des caractéristiques socio-démographiques cohérentes avec celles des patients présentant les démences relevant de traitements antidémentiels.

Etude sur le suivi prolongé des patients et de leurs aidants
A 22.4 mois en moyenne après la mise sous mémantine, 1101 réponses initiales ont été obtenues (sur 1477 patients sollicités, soit un taux de réponse de 74.5%) : 616 patients vivaient encore à domicile, 350 étaient institutionnalisés et 135 décédés (statut).
Sur ces 616 patients vivant à domicile, 11 mois environ après le questionnaire initial, 432 (70%) ont répondu au premier suivi : 327 patients vivaient encore à domicile, 59 avaient été institutionnalisés et 46 étaient décédés.
Et 8 mois en moyenne après le premier suivi, parmi les 327 patients vivant à domicile, 223 (68%) ont répondu au deuxième questionnaire de suivi : 181 patients vivaient encore à domicile, 27 avaient été institutionnalisés et 15 étaient décédés.
Pour les 616 patients vivant à domicile, il y avait beaucoup de données manquantes dans les questionnaires remplis par les aidants : pour le NPI, par exemple, seuls 352 (57%) des questionnaires ayant moins de 6 valeurs manquantes sur 12 ont été utilisés pour le calcul du retentissement et 341 (55%) pour le calcul de la gravité. Et seuls 196 questionnaires ont pu être utilisés lors pour le premier suivi et 99 lors du second suivi. Les résultats de cette étude ne sont donc pas exploitables ; trop de valeurs manquantes rendant leur interprétation impossible.
Le taux de mortalité dans les deux ans qui suivent la prescription de mémantine est supérieur à 20% et il est proche de 40% à trois ans.
Le risque d'institutionnalisation augmente avec le temps : il est d'un peu moins de 30% à deux ans et de près de 40% à trois ans.

Autres études présentées

Etude de l'arrêt de traitement par mémantine et consommation de psychotropes en institution

Cette étude a été réalisée à partir des dossiers médicaux des patients admis dans les maisons de soins pour personnes âgées aux Etats-Unis[4].

Les éléments méthodologiques sont très succincts et ne permettent pas de juger de la qualité de cette étude non publiée.

Les résultats sur l'évolution de consommation de psychotropes entre les 30 jours avant l'arrêt et les 60 jours après l'arrêt sont présentés sous forme d'OR sans détail sur la variation des fréquences et donc sans possibilité d'apprécier la taille de l'effet.

La variation de l'état de santé des patients est mesurée sur une échelle et montre une augmentation des scores. La corrélation entre ces variations et l'état clinique est difficile à apprécier.

Etude du Régime Social des Indépendants (RSI) sur l'utilisation des anti-Alzheimer

Cette étude a été réalisée en 2005, dans le cadre d'une demande du CEPS, et avait pour objectif de décrire les pratiques de prise en charge, notamment médicamenteuse, de la maladie d'Alzheimer.

En 2005, 16 318 assurés sociaux du RSI ont été traités par au moins un médicament spécifique de la maladie d'Alzheimer, dont 2 964 par mémantine.

L'évaluation des résultats de cette étude est difficile par l'absence de présentation même sommaire de la méthode.

On peut simplement noter une certaine cohérence avec les résultats de l'étude INSERM :

- La posologie à l'instauration du traitement par mémantine est, dans plus de la moitié des cas, supérieure à la posologie recommandée par l'AMM, mais, par la suite, aucun patient ne présente une posologie quotidienne supérieure à la posologie d'entretien maximale.
- Tout anti-démentiel confondus, un neuroleptique est associé dans 12.3% des cas.
- La mémantine est associée à un IAChE dans 54% des cas. Elle est co-prescrite dans 7.7% des cas avec des antipsychotiques conventionnels et dans 5% des cas avec des atypiques.

Conclusion

Les données sur l'aggravation ou sur l'institutionnalisation des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont parcellaires et/ou peu fiables.

Par ailleurs, il n'y a pas de démonstration que la mise sous mémantine puisse avoir un effet sur la mortalité des patients déments.

Le critère « consommation de psychotropes » n'est pas un critère d'efficacité de la mémantine dans cette pathologie.

Cependant, une relative stabilisation des coprescriptions des psychotropes a pu être observée, mais cette étude épidémiologique ne permet pas de conclure quant à l'impact de la mémantine sur la consommation de psychotropes.

En effet, l'interprétation de l'impact de l'utilisation de la mémantine sur la consommation des psychotropes devrait être largement nuancée :

- La consommation des psychotropes après la mise sous mémantine n'a pas baissé mais elle s'est stabilisée à une fréquence très élevée. Or, en général, la fréquence de l'utilisation des psychotropes chez les patients déments, quelque soit le traitement, oscille entre 20 et 60 %. Donc, les effets, s'ils existent, sont très faibles.
- L'absence des données comparatives sur la consommation des psychotropes chez les patients traités par les autres traitements de la maladie d'Alzheimer ne permet pas de valider la spécificité de la mémantine sur la co-prescription des psychotropes.

---

4 Un poster a été présenté (abstract disponible) au 10th International Hong Kong/Springfield Pan-Asian Symposium on Advances in Alzheimer Therapy (février 2008).

- La stabilisation de toutes les classes des psychotropes (anxiolytique, anti-dépresseurs, neuroleptiques, hypnotiques) pose la question de la non spécificité de la réponse.

- Il n'a pas eu dans le rapport de démonstration que l'arrêt du traitement par mémantine est suivi par une croissance de la consommation des psychotropes.